



① **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑦ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 34 047 A 1**

② Aktenzeichen: 198 34 047.8
③ Anmeldetag: 29. 7. 1998
④ Offenlegungstag: 3. 2. 2000

⑧ Int. Cl.⁷:
C 07 D 403/04
C 07 D 405/14
C 07 D 471/04
C 07 D 239/42
C 07 D 487/04
A 61 K 31/415
// (C07D 403/04,
239:42,231:58)

DE 198 34 047 A 1

⑦ **Anmelder:**
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦ **Erfinder:**
Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Feurer, Achim, Dr., 51519 Odenthal, DE;
Alonso-Alija, Cristina, Dr., 42781 Haan, DE; Stahl,
Elke, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Stasch,
Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE; Perzborn,
Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE; Hütter,
Joachim, Dr., 42349 Wuppertal, DE; Dembowsky,
Klaus, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤ Substituierte Pyrazolderivate

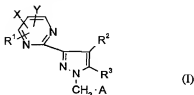
DE 198 34 047 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I),



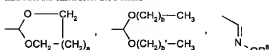
in welcher

mindestens einer der Substituenten R^1 , X und Y für gesättigtes oder teilweise ungesättigtes C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann,

und wobei die gegebenenfalls vorkommenden Reste R^1 , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkynyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^7$ substituiert sein können,

worin R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-SiR^5R^6R^7$ bedeutet,

worin R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, und/oder für einen Rest der Formel



oder $-Si(O)_3NR^9R^{10}$ stehen,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

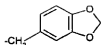
R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest $-NR^{11}$ enthalten kann,

worin R^{11} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

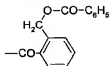


bedeutet,
 oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,
 und/oder für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1
 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Koh-
 lenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder ver-
 zweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Ha-
 logen substituiert ist, oder
 für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder
 für Aryllithio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryllithio stehen,
 und/oder für Trifluoroacetylloxim, Trifluoroacetylloximtosylat oder für Reste der Formeln -SO₂H oder S(O)₀R¹² stehen,
 worin
 d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

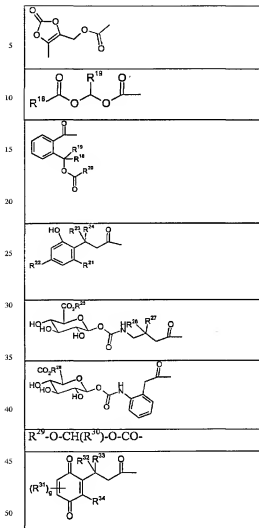
R¹² geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
 Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder
 verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,
 und/oder für einen Rest der Formel PO(OR¹³)(OR¹⁴) stehen,
 worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlen-
 stoffatomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
 und/oder für Oxy-cycloalkyl mit 3 bis 8 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH₂)₂ oder -C=NH(NH₂) oder
 (CO)₀NR¹⁵R¹⁶ stehen

worin
 e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
 R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlen-
 stoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 3- bis 10-
 gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N gebunden sein kann, bedeuten,
 wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heterocyclen, Cycloalkyl mit 3 bis
 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit je-
 weils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,
 und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R¹⁵ und R¹⁶ auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 14 Kohlen-
 stoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyloxyalkyl mit je-
 weils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO₂R¹⁷ oder einen Rest der Formel



bedeuten können,
 worin
 R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 und/oder
 R¹⁵ und R¹⁶ Reste der Formeln



bedeuten

in welcher

55 R^{18} , R^{19} und R^{21} - R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

60 R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring oder einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{35}R^{36}$ oder $-S(O)_kNR^{37}R^{38}$ substituiert ist,

worin

R^{35} und R^{36} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{35} Wasserstoff bedeutet und

R^{36} Formyl bedeutet

c' , R^9 , und R^{10} die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R haben und diese gleich oder verschieden sind und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N\equiv C-CH-NR^{37}R^{38}$ substituiert sind, worin

R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_n-NR^{39}R^{40}$ substituiert ist,

worin

n eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Thioalsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomere oder Diastereomere als auch deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomere in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolidyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl, 1,2,3-Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidinyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydro-pyranyl.

Bevorzugt sind erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

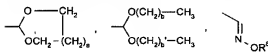
mindestens einer der Substituenten R^1 , X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann,

und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkyl, Alkyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 4 Koh-

lenstoffatomen und/oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein können,

worin

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder für einen Rest der Formel



oder

$-S(O)_c-NR^9R^{10}$ stehen,

worin

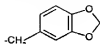
a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

R^5 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder

Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeuten, oder

R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinylring bilden, oder



bedeutet,

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind, und/oder für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder für Phenylthio stehen, und/oder für Trifluoracetylloxim, Trifluoracetylloximiosylat oder für Reste der Formeln $-SO_2H$ oder $S(O)_3R^{12}$ stehen,

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^{12} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und/oder für einen Rest der Formel $PO(OR^{13})(OR^{14})$ stehen,

worin

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und/oder für Oxy-cycloalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln $-CON=C(NH_2)_2$

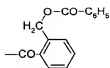
oder $-C=NH(NH_2)$ oder $(CO)_nNR^{15}R^{16}$ stehen

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder einen 3- bis 6-gliedrigen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N gebunden sein kann, bedeuten, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R^{15} und R^{16} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{17}$ oder einen Rest der Formel



5

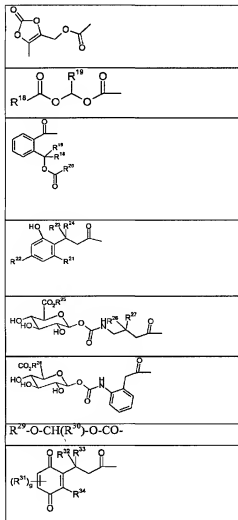
bedeuten können,

worin

 R^{17} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

und/oder

 R^{15} und R^{16} Reste der Formeln

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

bedeuten,

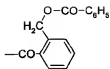
65

in welcher

 R^{18} , R^{19} und R^{21} , R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu

4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
und
R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10 und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR³⁵R³⁶ oder -S(O)_n-NR³⁵R³⁶ substituiert sind, worin R³⁵ und R³⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- 15 R³⁵ Wasserstoff bedeutet und R³⁶ Formyl bedeutet
c', R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung von c, R⁹ und R¹⁰ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann
- 20 A für Thieryl, Tetrahydropyryl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxyacetyl, Alkoxy oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
- 25 und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_n-NR³⁹R⁴⁰ substituiert sind, worin
b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 30 und deren isomere Formen und Salze.
Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher
mindestens einer der Substituenten R¹, X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,
- 35 und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino oder Azido stehen,
und/oder für einen 3- bis 6-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO₂ enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxyacetyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 40 und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, r
und/oder für Trifluoroacetylloxim, Trifluoroacetylloximiosylat oder für Reste der Formeln -SO₃H oder S(O)_nR¹² stehen,
- 45 worin
d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
R¹² geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,
- 50 und/oder für einen Rest der Formel PO(OR¹³)(OR¹⁴) stehen, worin
R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,
und/oder für Oxy-cycloalkyl mit: 3 bis 6 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH₂)₂ oder -C=NH(NH₂) oder (CO)_nNR¹⁵R¹⁶ stehen
- 55 worin
e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert sein können,
und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R¹⁵ und R¹⁶ auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyacetyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO₂R¹⁷ oder einen Rest der Formel



5

bedeuten können,

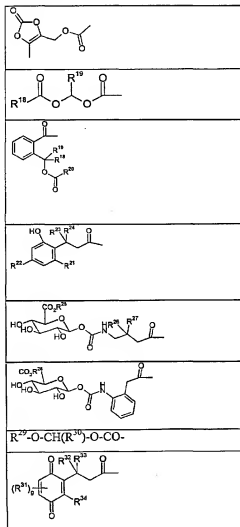
worin

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

R¹⁵ und R¹⁶ Reste der Formeln

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

bedeuten,

in welcher

R¹⁸, R¹⁹ und R²¹-R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu

4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
und

5 R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
bedeutet,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl- oder Pyrimidinring bilden,
A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
und deren isomere Formen und Salze.

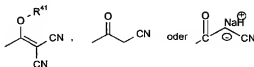
Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ge-
10 funden, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R^2 und R^3
aufgeführten Heterocyclen

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

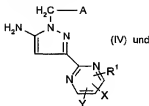
in welcher
20 R^1 , X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
und
D für Reste der Formel



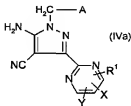
steht,
in welchen
35 R^{41} für C_1 - C_4 -Alkyl steht,
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



40 in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)
oder (IVa)



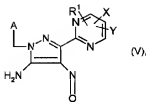
(IV) und



(IVa)

55 in welcher
A, X, Y und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formaniden oder
Guanidiums Salzen cyclisiert,
60 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren,
Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,
oder

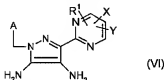
[B] im Fall, daß R^2 und R^3 gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst
durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



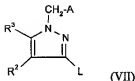
in welcher

A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,
oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

A¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

L für einen Rest der Formel -SnR⁴²R⁴³R⁴⁴, ZnR⁴⁵, Iod, Brom oder Triflat steht,

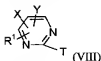
worin

R⁴², R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
bedeuten,

und

R⁴⁵ Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben

und

im Fall L = SnR⁴²R⁴³R⁴⁴ oder ZnR⁴⁵

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall L = Iod, Brom oder Triflat

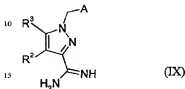
T für einen Rest der Formel SnR⁴²R⁴³R⁴⁴, ZnR⁴⁵ oder BR⁴⁶R⁴⁷ steht,

worin

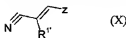
R⁴², R⁴³, R⁴⁴ und R⁴⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴², R⁴³ und R⁴⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden
sind,

R^{46} und R^{47} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,
 in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösungsmitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,
 oder

[D] Amidine der allgemeinen Formel (IX)



in welcher
 A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
 mit dem Enamin der allgemeinen Formel (X)



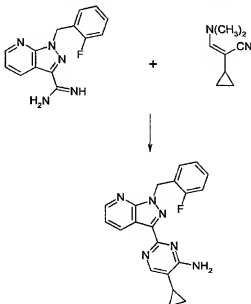
in welcher
 R^1 für den oben unter R^1 aufgeführten Cycloalkylrest steht
 und
 Z für einen der oben unter X und Y aufgeführten Substituenten steht,
 umsetzt,

und im Fall der Gruppen $-S(C)_6NR^9R^{10}$ und $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umgesetzt und gegebenenfalls die unter R^1 , R^2 , R^3 und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

Die unter R^2 und R^3 aufgeführten Heterocyclen können auch durch Umsetzung der entsprechend substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) nach anderen bekannten heterocyclischen Synthesen eingeführt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[D]



Palladium-bis-dibenzylidenacetone ($\text{Pd}(\text{dba})_2$), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) oder $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$. Bevorzugt ist $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

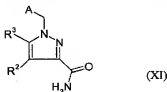
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

- 5 Das Verfahren [D] erfolgt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C , vorzugsweise bei 100°C .

Als Lösemittel fungiert die Essamine der allgemeinen Formel (X).

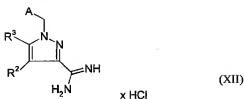
Das Verfahren [D] kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 10 Die Amidine der allgemeinen Formel (IX) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



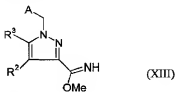
in welcher

A , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, zunächst in Ethern mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der allgemeinen Formel (XII)



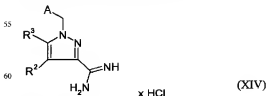
35 in welcher

A , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, anschließend mit Natriummethanolat die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

- 50 A , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, herstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH_4Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl -Salz der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher

- 65 A , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat versetzt.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) \rightarrow (XII) eignen sich Ether, wie Diäthylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dioxan; bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können organische Amine (Trialkyl-(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin,

oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist Pyridin.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) → (XII) auch über Zwischenverbindungen der Formeln (A) und (B),



A



B

bei Raumtemperatur erfolgen, die ebenfalls neu sind. Diese stellen daher einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar. Im Fall der Enamine, Enolether, Acetale gelten folgende Reaktionsbedingungen:

Die Überführung des Esters in das Amid kann auch durch Verseifung mit Base zur Säure, deren Überführung in das Säurechlorid nach üblichen Methoden z. B. mittels SOCl_2 oder POCl_3 und anschließender Umsetzung mit Ammoniak erfolgen.

Die Eliminierung von Wasser aus dem Amid zum Nitril kann mit allen üblichen wasserentziehenden Mitteln durchgeführt werden.

Die Überführung des Nitrils in den Iminoether kann sowohl im Säuren, wie z. B. mit HCl /Alkohol-Gemischen wie im Basischen wie z. B. mit Methanol/Natriummethanolat erfolgen.

Die Darstellung des Pyrimidins erfolgt nach üblichen Methoden.

Hierbei kann man sowohl vom Iminoether ausgehen und diesen z. B. mit einem geeigneten Enamin umsetzen. Man kann aber auch den Iminoether zunächst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein Amidin überführen und dieses entweder als freie Base oder als Salz mit Enaminen, Acetalen, Enolethern, Aldehyden oder Iminolaten umsetzen.

Die Enamine können z. B. aus C-H-aciden Verbindungen wie Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Diäthylformamid-Derivaten wie z. B. Bis(diäthylamino)-tert-butoxymethan, Dialkoxy-dialkylamino-methan hergestellt werden.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) → (XIV) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

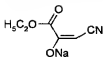
Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) → (XIV) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Als Basen für die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) → (XIV) eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumcarbonat.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie kann hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



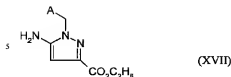
(XV)

mit den Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)



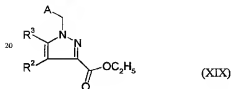
(XVI)

in Ethern, vorzugsweise Dioxan und Trifluoressigsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)



10 überführt,
anschließend durch Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII)
(CH₃)₂N-CH=CH-CHO (XVIII)

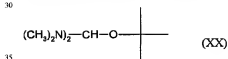
15 in inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise Dioxan, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)



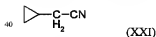
25 herstellt und in einem letzten Schritt mit Ammoniak und Methanol versetzt.

Anstelle des Natriumsalzes des Enolates können auch Enolether, Ketone oder Enamine eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind neu und können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel (XX)



35 mit Verbindungen der Formel (XXI)



bei Temperaturen von 80 bis 120°C umsetzt.

45 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) und (XIV) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XV), (XVII), (XVIII) (XIX), (XX) und (XXI)
sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

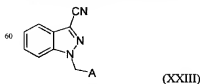
Im Fall, daß R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, werden die entsprechenden 3-Cyan-Indazole mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

55 in inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid zu
den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII)



65 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt und abschließend mit Ammoniumchlorid und Natriummethanolat wie oben beschrieben versetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapie, percutan transluminale Angioplastien (PTA), percutan transluminale Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahyperplasie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reitsnyder (1990) TPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaorterringen bestimmt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen wurden an narkotisierten und wachen Ratten untersucht.

Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineorten durch Behandlung mit Kollagenase-1sg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei 37°C/5% CO₂ bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkulti-viert (~ 2x10⁵ Zellen/Verfäufung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringlösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP oder DEA/NO 1 µM) 10 Minuten bei 37°C/5% CO₂ inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert und weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stopppuffer zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegasierter Krebs-Henselekt-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂×2 H₂O: 1; MgSO₄×7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Katham U2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Durchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300-350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H₂O (10%/20%/70%) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht.

Tabelle C

Bsp.-Nr.	Dosis (mg/kg/p.o.)	Max. Blutdrucksenkung (mmHg)	Zeit (min)
1	1	23	20
1	3	37	40

Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertonen 200-250 g schweren sich frei bewegend weiblichen Ratten (MOL-SPRD) durchgeführt. Dazu waren den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Baucharteria unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert worden.

Die Tiere wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfangstationen positioniert waren, gehalten und waren an einem 12-Stunden Hell/Dunkel-Rhythmus angepaßt. Wasser und Futter standen frei zur Verfügung.

Zur Datenerfassung wurde der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunkte wurden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefaßt und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet.

Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H₂O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 0,3-30 mg/kg Körpergewicht.

Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulum wurde einem Teil 3,8%iger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Das Blut wurde mit 900 U/min für 20 min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonnenen plättchenreichen Plasmas wurde mit ACD-Lösung (Natriumcitrat/Citronensäure/Glucose) auf pH 6,5 eingestellt. Die Thrombozyten wurden anschließend abzentrifugiert und in Puffer aufgenommen und wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenniederschlag wurde in Puffer aufgenommen und zusätzlich mit 2 mmol/l CaCl₂ 2 versetzt.

Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Prüfschubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., J.Physiol. (London), 168, 178-195, 1963) bei 37°C bestimmt.

Bsp.-Nr.	IC ₅₀ (nM/l)
1	3

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionssyndromen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen; sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkteschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselierter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körper-

gewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Ausgangsverbindungen

5

Beispiel I

Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril

10



15

65,4 g (0,583 mol) Kaliumtertbutylat werden in 400 ml THF unter Argon gelöst. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 21,5 g (0,265 mol) Cyclopropylacetonitril und 43,2 g (0,58 mol) Ethylformiat in 100 ml THF hinzugegeben. Die Reaktion wird 3 Stunden bei RT gerührt. Das THF wird abrotiert und der Rückstand zwischen 200 ml Eiswasser und 200 ml Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird verworfen, während die wäßrige Phase mit Salzsäure auf pH = 4 gebracht und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert wird. Die organischen Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Produkt wird roh im Kühlschrank gelagert und weiter umgesetzt.

20

Beispiel II

25

2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylonitril

30



25 g (292,8 mmol) Cyclopropylacetonitril werden mit 25,5 g (30,2 ml, 146,4 mmol) Bis(dimethylamino)-tert-butylloxymethan am Steigrohr 46 Stunden bei 100°C gerührt. Man verdampft leichtflüchtige Komponenten im Vakuum und destilliert anschließend bei 0,1 Torr und 60–65°C. Ausbeute 16,18 g (81% d.Th.).

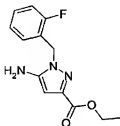
35

Beispiel III

40

5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-3-carbonsäureethylester

45



50

100 g (0,613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Mantouff, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2,5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111,75 g (75 ml, 0,98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85,93 g (0,613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

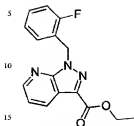
55

60

65

Beispiel IV

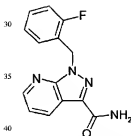
1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carbonsäureethylester



Die obige Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol/Toluol-Essigester=4 : 1-Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9% d.Th. über zwei Stufen).
Smp. 85 °C
Rf(SiO2, TIEI): 0.83.

Beispiel V

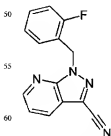
1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamid



10.18 g (34 mmol) des Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0–10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.
Rf(SiO2, TIEI): 0.33.

Beispiel VI

3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamid werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO4 getrocknet und einrotiert.

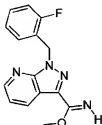
Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

Smp: 81 °C

Rf(SiO₂, TlEt): 0.74.

Beispiel VII

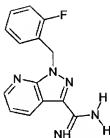
(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidäuremethylester



Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

Beispiel VIII

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamidin



Obige Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man gibt in 2 l Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit insgesamt 1 l Essigester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.

Ausbeute 27.5 g (76.4% d.Th. über zwei Stufen)

Smp.: 86 °C

Rf(SiO₂, TlEtOH): 0.08.

Beispiel IX

1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol



12.0 g (83.9 mmol) 3-Cyanindazol wurden unter Argon in 100 ml abs. THF gelöst und 20.6 g (109 mmol) 2-Fluorbenzylbromid zugegeben. Unter Eiskühlung wurden portionsweise 2.55 g (100 mmol) Natriumhydrid (95proz.) zugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde am Rotationsverdampfer auf ca. ein Viertel des Volumens eingengt und mit H₂O und Ethylacetat versetzt. Die wäßrige Phase wurde nochmals mit Ethylacetat extra-

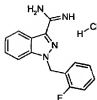
hert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das Produkt.

Ausb.: 19.5 g (93%)

R_f -Wert: 0.69 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1).

Beispiel X

1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid



Eine aus 190 mg (8.26 mmol) und 30 ml abs. Methanol bereitete Natriummethanolat-Lösung wurde zu einer Lösung aus 20.0 g (79.7 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol in 200 ml Methanol gegeben und 22 h bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von 0.46 ml Essigsäure und 4.30 g NH_4Cl wurde weitere 24 h bei 40°C gerührt und die Mischung anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Aufnehmen des Rückstands in Aceton und Absaugen des verbleibenden Niederschlags lieferte nach Trocknung im Hochvakuum das Produkt in Form eines hellbeigen Pulvers.

Ausb.: 20.5 g (84%)

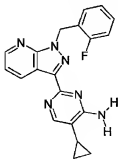
Smp.: > 230°C

MS-El: m/z (%) = 268 (31, M^+ der freien Base), 251 (15), 109 (100).

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



Vorschrift A

Man zerreibt 2 g (7.4 mmol) des Amidins bis es eine puderförmige Konsistenz hat. Das klumpenfreie Edukt wird mit 4 g (29.4 mmol) 2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylonitril versetzt und mit dem Spatel und Ultraschallbad innigst vermischt, bis eine homogene Milch entstanden ist. Man legt ein Wasserstrahlvakuum an, wobei die Mischung aufschäumt. Anschließend wird der Ansatz unter Umschwenken in ein 106°C heißes Ölbad getaucht, wobei die Lösung klar wird. Nach 2 Stunden beginnt der Inhalt des Kölbchens sich zu verfestigen. Man läßt am Vakuum über Nacht bei 106°C. Der entstandene Feststoff wird mit Toluol verrührt, abgesaugt und mit Ether gewaschen. Der Rückstand wird in 50 ml kochendem Acetonitril aufgenommen und abgesaugt. Der hier anfallende Rückstand wird in 25 ml kochendem Dimethylformamid aufgenommen und wieder abgesaugt. Beide Filtrate werden vereint und eingeengt.

Ausbeute: 0.85 g (31.2% d.Th.)

Smp.: 210°C

MS (ESI-POS): 361 (100%, M^+H)

1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 0.61 (m, 2H, 2-cyclopropyl), 0.9 (m, 2H, 2-cyclopropyl), 1.65 (m, 1H, 1-cyclopropyl), 5.7 (s, 2H, benzyl-CH2), 6.98 (broad s, 2H, NH2), 7.1–7.3 (peak cluster, 3H, aromatic benzylic H3,5,6), 7.3–7.4 (peak cluster, 2H, H15, benzylic H4), 8.0 (1H, pyrimidinyl-H6), 8.6 (d, 1H, H16), 8.95 (d, 1H, H14).

Vorschrift B

20,0 g (74,3 mmol) des Amidins und 28,4 g (260,0 mmol) des rohen 2-Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril in 280 ml Toluol werden zusammengeben, im Ultraschallbad vermischt und die Mischung über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird bis zur Hälfte einrotiert, abgekühlt, abgesaugt und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert und an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040–0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigester 1 : 1 als Eluenten chromatographiert. Der Rückstand wird in 50 ml kochendem Toluol aufgenommen und abgesaugt. Beide Lösungen werden vereinigt, einrotiert und mit Toluol rekristallisiert.

Ausbeute: 8,38 g (31,3% d. Th.). Rf(SiO2, CIE2): 0,23
Smp: 209°C.

Methode ohne Lösungsmittel

103,7 mg (0,38 mmol) des Amidins und 168,1 mg (1,54 mmol) des rohen 2-Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril in 0,5 ml Toluol werden zusammengeben und im Ultraschallbad vermischt. Das Toluol wird im Vakuum verdampft und die Mischung ohne Lösungsmittel im offenen Gefäß auf 100–105°C erhitzt. Die Mischung wird nach eine Stunde abgekühlt, mit Dichlormethan gelöst, mit 1 g Kieselgel versetzt und einrotiert.

Die Substanz wird zur Reinigung an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040–0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigester 1 : 1 als Eluenten chromatographiert.

Ausbeute: 50,0 mg (36,0% d. Th.). Rf(SiO2, CIE2): 0,23.

In Analogie zur den oben aufgeführten Vorschriften erfolgt die Herstellung der folgenden Verbindungen:

3-(4-Amino-5-cyclobutylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin
mp. 214°C.

3-(4-Amino-5-cyclopentylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin
mp. 208°C.

3-(4-Amino-5-cyclohexylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin
mp. 213°C.

3-(4-Amino-5-cyclopenten-1-ylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin
mp. 228°C.

Durch Behandlung von 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin mit Salzsäure erhält man das entsprechende Hydrochlorid:

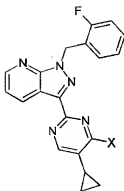
Man löst 0,3 g (0,83 mmol) 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin in 50 ml heißem Acetonitril und gibt 0,9 ml 1 N HCl (0,9 mmol) hinzu. Anschließend werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 0,24 g (72,7% d.Th.) Mp. 279°C.

H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO) 3 0,75 (m, 2H, 2-cyclopropyl), 1,0 (m, 2H, 2-cyclopropyl), 1,75 (m, 1H, 1-cyclopropyl), 5,95 (s, 2H, benzyl-CH₂), 7,1–7,45 (peak cluster, 4H, arom.), 7,55 (dkl, 1H, HS), 7,8 (s, 1H, pyrimidinyl-H6), 8,76 (dkl, 1H, pyrid), 9,06 (d, 1H, pyrid), 8,8–9,5 (broad signal, 2H).

Durch Behandlung von 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin mit p-Toluolsulfonsäure erhält man das entsprechende Tosylat:

Man löst 0,3 g 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl) 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin in 50 ml heißen Acetonitril und gibt 160 mg p-Toluolsulfonsäure hinzu. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man die ausgefallenen Kristalle ab. Ausbeute: 303 mg (68,8% d.Th.), Mp. 203°C.

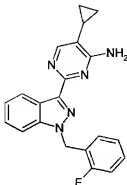
Durch Derivatisierung der 4-Pyrimidinylaminogruppe nach bekannten Methoden erhält man folgende Verbindungen:



X	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
	32,1	0.61 (C1E2)
	70,9	0.38 (EE)
	33,5	0.59 (EE)
	5,1	0,36(C1E2)
	55,4	0,53(C1E2)
	11,8	0.79(BABA)
	42,9	0.64 (EE)

BABA: 50 ml n-Butylacetat + 9 ml n-Butanol + 25 ml Eisessig + 15 ml Phosphatbuffer pH 6 werden geschüttelt. Die sich abtrennende wäßrige, untere Phase wird verworfen.

3-(4-Amino-5-cyclopropyl-2-pyrimidyl)-1-(2-fluorbenzyl)indazol



Unter Argon wurden 1.08 g (6.00 mmol) Natriummethanolat-Lösung (30proz. in Methanol) mit 15 ml abs. Methanol und 1.83 g (6.00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid versetzt. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 816 mg (6.00 mmol) 2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylnitril zugegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt und in Pentan verrührt. Erneutes Absaugen des Niederschlags und Trocknen im Hochvakuum lieferte das Produkt in Form eines nahezu weißen Feststoffs.

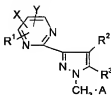
Ausb.: 700 mg (32%)

Smp.: 218°C

¹H-NMR: (400 MHz, D₂O-DMSO), δ = 0.61 (m, 2H, cyclo-Pr-CH₂), 0.91 (m, 2H, cyclo-Pr-CH₂), 1.67 (m, 1H, cyclo-Pr-CH), 5.80 (s, 2H, CH₂), 6.99 (br. s, 2H, NH₂), 7.04–7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.20–7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.31–7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (t, 1H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, Ar-H), 7.99 (s, 1H, Ar-H), 8.63 (d, 1H, Ar-H).

Patentansprüche

1. Substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I),



(I)

in welcher

mindestens einer der Substituenten R¹, X und Y für gesättigtes oder teilweise ungesättigtes C₃-C₈-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonil, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonil, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocycclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein können,

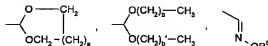
worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁵R⁶R⁷ bedeutet,

worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder für einen Rest der Formel



oder

-S(O)_cNR⁹R¹⁰ stehen,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

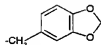
c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R⁹ und R¹⁰ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten Heterocyclen bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest -NR¹, enthalten kann,

worin

R¹¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet,

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind, und/oder für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxyacetyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder

für Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroarylthio stehen,

und/oder für Trifluoracetylloxim, Trifluoracetylloximinoxyid oder für Reste der Formeln -SO₂H oder S(O)₂R¹² stehen,

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R¹² geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, und/oder für einen Rest der Formel PO(OR¹³)(OR¹⁴) stehen,

worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

und/oder für Oxyalkyl mit 3 bis 8 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH₂)₂

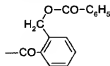
oder -C=NH(NH₂) oder (CO)_eNR¹⁵R¹⁶ stehen

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 3- bis 10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N gebunden sein kann, bedeuten, wobei die Ringsysteme die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heterocyclen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, daß $e = 0$ bedeutet, R^{15} und R^{16} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyacetyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{15}$ oder einen Rest der Formel



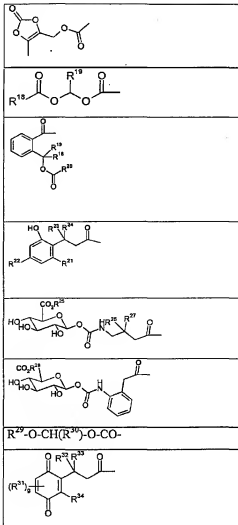
bedeuten können,

worin

R^{17} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet

und/oder

R^{15} und R^{16} Reste der Formeln



bedeuten

in welcher

R^{18} , R^{19} und R^{21} , R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

R^{20} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring oder einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{35}R^{36}$ oder $-S(O)_cNR^{37}R^{38}$ substituiert ist, worin

R^{35} und R^{36} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{35} Wasserstoff bedeutet und

R^{36} Formyl bedeutet

c , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R^{10} haben und diese gleich oder verschieden sind und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N=C(H)NR^{37}R^{38}$ substituiert sind, worin

R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxyacetyl, Alkoxy oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_h-NR^{39}R^{40}$ substituiert ist,

worin

h eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren isomere Formen und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

mindestens einer der Substituenten R^1 , X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch

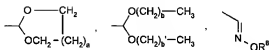
geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann,

und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R' , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxyacetyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein können,

worin

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder für einen Rest der Formel



5

oder

-S(O)_c-NR⁹R¹⁰ stehen,

wobei

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

10

R⁹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8

Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch Phenyl

substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder

15

Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl be-

deuten, oder

R⁹ und R¹⁰ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinylring bilden, oder

20

bedeutet,

25

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

und/oder für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann

und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann,

und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit

30

bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, gerad-

kettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen

substituiert ist,

und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch

Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder

35

für Phenylthio stehen,

und/oder für Trifluoracetylloxim, Trifluoracetylloximtosylat oder für Reste der Formeln -SO₂H oder S(O)_cR¹² ste-

hen,

wobei

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

40

R¹² geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen He-

terocyclyl mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenen-

falls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoff-

atomen substituiert sein können,

und/oder für einen Rest der Formel PO(OR¹³)(OR¹⁴) stehen,

45

wobei

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Koh-

lenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und/oder für Oxy-cycloalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH₂)₂ oder -C=NH(NH₂)₂ oder(CO)_cNR¹⁵R¹⁶ stehen

50

wobei

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Koh-

lenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder einen 3- bis 6-gliedrigen Ring mit bis zu 3

Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N-gebunden sein kann, bedeuten, wobei die Ringsysteme ge-

55

gebenfalls durch Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy,

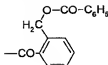
Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R¹⁵ und R¹⁶ auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 6 Koh-

lenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Alkoxyalkyl

mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO₂R¹⁷ oder einen Rest der Formel

60



65

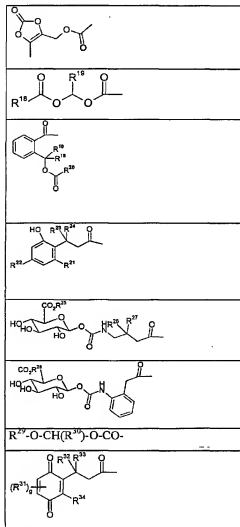
bedeuten können,

worin

R¹⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

R¹⁵ und R¹⁶ Reste der Formeln



bedeuten,

in welche

R¹⁸, R¹⁹ und R²¹-R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Ni-

tro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel

$-NR^{35}R^{36}$ oder $-S(O)_hNR^{37}R^{38}$ substituiert sind, worin

R^{35} und R^{36} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{35} Wasserstoff bedeutet und

R^{36} Formyl bedeutet

c' , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R^{10} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

A für Thieryl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morphonyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylhlo, Alkoxyacetyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_h-NR^{39}R^{40}$ substituiert sind, worin

h eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher mindestens einer der Substituenten R^1 , X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino oder Azido stehen,

und/oder für einen 3- bis 6-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann,

und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, r und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln $-SO_2H$ oder $S(O)_hR^{12}$ stehen,

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^{12} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit I bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und/oder für einen Rest der Formel $PO(OR^{13})(OR^{14})$ stehen, worin

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

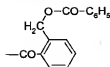
und/oder für Oxyacylalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln $-CON=C(NH)_2$ oder $-C=NH(NH)_2$ oder $(CO)_hNR^{15}R^{16}$ stehen

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder, Phenyl substituiert sein können,

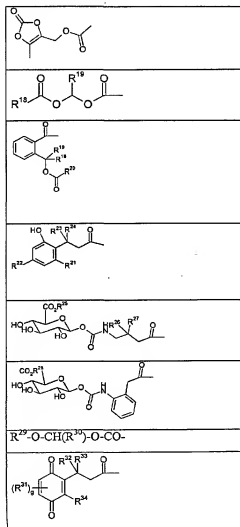
und im Fall, daß $e = 0$ bedeutet, R^{15} und R^{16} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{17}$ oder einen Rest der Formel



bedeuten können,

worin

R^{17} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder

R¹³ und R¹⁶ Reste der Formeln

bedeuten,

in welcher

R¹⁸, R¹⁹ und R²¹, R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

R²⁰ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl- oder Pyrimidinylring bilden,

A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

und deren isomere Formen und Salze,

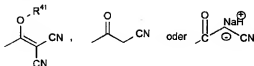
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R² und R³ aufgeführten Heterocyclen

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

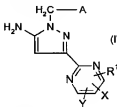
in welcher
 R¹, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
 und
 D für Reste der Formel



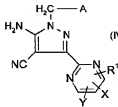
steht,
 in welchen
 R⁴¹ für C₁-C₅-Alkyl steht,
 durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A-CH₂-NH-NH₂ (III)

in welcher
 A die oben angegebene Bedeutung hat
 in inerten Lösemitte, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)

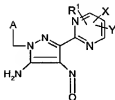


(IV) und



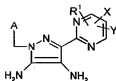
(IVa)

in welcher
 A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,
 überführt,
 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden
 oder Guanidiumsalsen cyclisiert,
 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomere,
 Enolether oder Enamine, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert, oder
 [B] im Fall, daß R² und R³ gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zu-
 nächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



(V),

in welcher
 A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,
 überführt,
 in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



(VI)

in welcher

A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,
herstellt,
und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,
oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



(VII)

in welcher

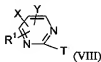
A¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, und
L für einen Rest der Formel -SnR⁴²R⁴³R⁴⁴, ZnR⁴⁵, Iod, Brom oder Triflat steht,

worin
R⁴², R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen bedeuten,

und

R⁴⁵ Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



(VIII)

in welcher

X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben

und

im Fall L = SnR⁴²R⁴³R⁴⁴ oder ZnR⁴⁵

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall L = Iod, Brom oder Triflat

T für einen Rest der Formel SnR⁴²R⁴³R⁴⁴ ZnR⁴⁵ oder BR⁴⁶R⁴⁷ steht,

worin

R⁴², R⁴³, R⁴⁴ und R⁴⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴², R⁴³, R⁴⁴ und R⁴⁵ haben und mit dieser gleich oder
verschieden sind,

R⁴⁶ und R⁴⁷ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5-
oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,
oder

[D] Amidine der allgemeinen Formel (IX)



(IX)

in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit dem Enaminen der allgemeinen Formel (X)



(X)

5

in welcher

R¹ für den oben unter R¹ aufgeführten Cycloalkylrest steht

und

Z für einen der oben unter X und Y aufgeführten Substituenten steht,
umsetzt,

10

und im Fall der Gruppen -S(O)₂NR²R¹⁰ und -S(O)₂NR²R¹⁰ ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umsetzt

15

und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

20

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.

25

9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -